

Enfermedad inflamatoria intestinal: realidad en México

Dr. Edder René Sandoval G¹, Dr. Francisco Bosques Padilla².

¹ Residente de la especialidad de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José E. González", UANL. Monterrey, NL.

² Profesor Asociado C. Facultad de Medicina. Hospital Universitario "Dr. José E. González", UANL. Monterrey, NL.

Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com

Introducción

¿Por qué debería de interesarnos la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)? ¿Es acaso sólo una descripción esotérica de poca importancia para el clínico? La epidemiología es el estudio de la distribución de una enfermedad en una población y de los factores que afectan dicha distribución.¹ Su definición se ha expandido para incluir no sólo la incidencia, prevalencia, y factores de riesgo asociados a determinada enfermedad, también incluye la historia natural y el pronóstico de ésta.² Los clínicos, como epidemiólogos, necesitan definiciones exactas de los diferentes tipos de EII. Estas definiciones continúan evolucionando en cuanto a la descripción clínica, correlaciones genéticas, y respuestas diferentes al tratamiento.

La epidemiología tradicional ha aportado observaciones importantes que han ayudado a la comprensión de la EII.^{3,4} La EII tiende a ser una enfermedad de los adultos jóvenes, siendo aquellos pacientes que sufren de colitis ulcerativa diagnosticados hasta diez años después que los que tienen enfermedad de Crohn.^{3,5} Puede ocurrir que después exista en la vida un segundo "pico", pero esto ha sido debatido. Hay ligeramente más mujeres afectadas que hombres con enfermedad de Crohn, pero la distribución es más uniforme en la colitis ulcerativa. Se sabe que el fumar cigarrillos es perjudicial en la enfermedad de Crohn, mientras que parece un factor protector en la colitis ulcerativa, efecto que aún tiene que ser explicado satisfactoriamente. El fumar lleva a un diagnóstico a temprana edad y a una mayor probabilidad de requerir terapia con inmunomoduladores o cirugía en las personas con enfermedad de Crohn. Por lo contrario, fumar lleva a un diagnóstico tardío de colitis ulcerativa, y generalmente el curso clínico es me-

yor. Aún no está claro si fumar previene el desarrollo de la colitis ulcerativa o si mantiene clínicamente inaparente una enfermedad ya desarrollada. Este último argumento se apoya en la observación de un mejor curso clínico de los pacientes con colitis ulcerativa que continúan fumando.⁶ Adicionalmente, ser sometido a una apendicectomía a edad temprana (antes de los 20 años), ha resultado ser un factor de menor riesgo para el desarrollo de colitis ulcerativa.^{3,7,8} Estas observaciones son ampliamente aceptadas, pero continúan siendo cuestionadas a medida que se avanza hacia un mejor entendimiento de la historia natural y pronóstico de la EII. Los primeros estudios epidemiológicos estaban limitados porque la EII era clasificada sólo como colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, sin tomar en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad. Los conceptos recientes en la epidemiología de la EII se relacionan al refinamiento de la clasificación de la enfermedad, al mejor entendimiento del impacto de las influencias ambientales en el inicio y pronóstico, y a la aparición de EII en países no occidentales.

El objetivo de este artículo es discutir acerca de la epidemiología moderna de la EII y demostrar que estos conceptos son importantes en el cuidado de los pacientes con EII. Asimismo, se comentará algunos datos acerca de la epidemiología de la EII en México.

Aspectos de la incidencia y prevalencia

A pesar del reciente enfoque epidemiológico en la historia natural y pronóstico, hay información nueva que se ha obtenido de métodos tradicionales de estudio en poblaciones emergentes. Los primeros trabajos revelaron que la incidencia y prevalencia de la EII era mucho más alta en Norteamérica, países del norte de Europa y en el Reino Unido

comparado con África, Asia, América Latina y el sur de Europa.³ En estos hallazgos se basa la teoría del “gradiente norte-sur”, que sugiere que la mayor incidencia observada en el norte es debida a las mejores condiciones socioeconómicas que en los residentes en el sur. Aunque esta hipótesis es intrigante, ha sido difícil de comprobar por la falta de datos y problemas que existen para reportar los casos en los países del sur. En Europa, la diferencia que se señala de la incidencia entre norte y sur ha disminuido, sugiriendo que este “gradiente” ya no existe, lo que se atribuye a un incremento en la incidencia en el sur, la cual se cree que es probablemente por las mejores condiciones socioeconómicas.⁹

Datos previamente no disponibles de Europa del Este han mostrado tendencias similares. La incidencia de la enfermedad de Crohn en niños de la República Checa se ha incrementado dramáticamente desde 1990 hasta el 2001.¹⁰ Entre los pacientes de Rumania, la incidencia de colitis ulcerativa fue casi el doble que la de la enfermedad de Crohn, y significativamente menor que en las poblaciones occidentales.¹¹ Como se ha visto en las poblaciones occidentales, la EII fue más común en las áreas urbanas y el hecho de fumar fue más común en los pacientes con enfermedad de Crohn que en los pacientes con colitis ulcerativa. Además, en los pacientes con colitis ulcerativa se encontró que era menos probable que hubieran tenido una apendicectomía previa. Aunque el curso clínico en general de la EII en Rumania fue reportado más leve, este resultado fue probablemente debido a un sesgo de referencia, dado que todos los casos de EII fueron enviados a centros de referencia.

En países con sistemas de salud menos desarrollados, pueden existir factores que confunden el diagnóstico de EII, especialmente cuando una enfermedad diarreica es un problema importante y/o hay un acceso limitado a los servicios de salud. Sin embargo, datos recientes sugieren que con la “occidentalización” de estos países, no hay incrementos en la tasa de incidencia de EII. Un ejemplo importante de esto se ha visto en Asia.¹² La incidencia de la EII ha incrementado marcadamente en China, Japón, Corea, Malasia, y Singapur, aunque se mantiene baja en comparación con la observada en el occidente. Esto contrasta con lo visto en la India, donde las tasas de EII, particularmente de colitis ulcerativa, son relativamente altas y muy similares a las reportadas en el occidente. Mientras que las

razones para las diferencias observadas entre la India y el resto de Asia no son claras, los autores especularon que la occidentalización más rápida en la India fue la causa de este hallazgo.¹³ Aunque tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn están incrementando en incidencia en los países en desarrollo, la incidencia de la enfermedad de Crohn lleva un retraso significativo en comparación con colitis ulcerativa. Este fenómeno ha sido descrito en las poblaciones europeas, en donde la colitis ulcerativa típicamente incrementa su incidencia de 15-20 años antes que la enfermedad de Crohn.¹⁴

En una población con enfermedad de Crohn en Hong Kong, el sexo masculino fue el más afectado y el hecho de fumar no fue un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.¹⁵ Estos pacientes presentaron mucho menos enfermedad de íleon terminal aislada que sus contrapartes occidentales. Tampoco hubo agregación familiar y las mutaciones NOD2/CARD15 no estaban presentes. Aquí se tiene evidencia que sugiere que los factores que llevan al desarrollo de EII pueden ser fundamentalmente diferentes en Asia (*versus* el occidente), siendo menos importantes las influencias genéticas y el hecho de fumar. Adicionalmente, en una población con EII en el centro de China, los casos en hombres predominaban.¹⁶ Al igual que lo observado en el caso de las poblaciones occidentales, en ambos, Hong Kong y China central, la incidencia incrementó en los individuos con niveles más altos de educación.

Tendencias de la mortalidad de la EII

Recientemente, Amnon Sonnenberg publicó un estudio que sirvió para evaluar si hay similitudes en la variación temporal entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa en sus tasas de mortalidad en diferentes países.¹⁷ Revisó y analizó datos sobre las cifras de mortalidad de 21 diferentes países entre los años de 1951 y 2005 incluyendo a la Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Chile, Dinamarca, Inglaterra, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Japón, México, Holanda, Escocia, España, Suecia, Suiza, Taiwán y Estados Unidos de América. La tasa de muerte específica para edad de cada país, al igual que las tasas promedio específicas para EII para la edad en todos los países analizados, fueron representadas gráficamente. Se encontró que las tasas de muerte por colitis ulcerativa disminuyeron continuamente

durante los últimos 50 años. En cambio, la mortalidad de la enfermedad de Crohn se incrementó de 1951 a 1975 hasta llegar a un nivel similar al de la mortalidad por colitis ulcerativa. Desde entonces, las tasas de muerte de ambas enfermedades han seguido un curso paralelo en el tiempo (figura 1).

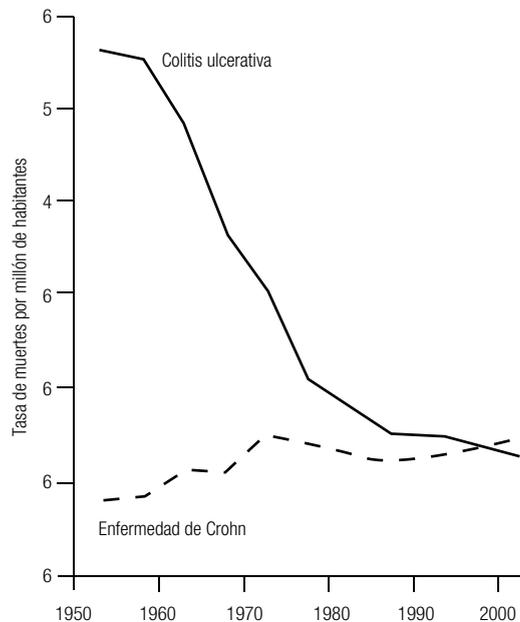
Un tipo de conducta similar se encontró en la tendencia en el tiempo para cada grupo de edad. La información de la mayoría de los países reveló patrones temporales similares. Sonnenberg concluyó que la relación entre los cambios temporales de la mortalidad en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa pueden sugerir la presencia de un factor de riesgo primario, el cual es responsable de la ocurrencia de ambas enfermedades, y especula acerca de la existencia de otro factor de riesgo secundario adicional, que sería únicamente responsable para la expresión de la enfermedad de Crohn.

Hipótesis de la higiene en enfermedad inflamatoria intestinal

Se piensa que la hipótesis de la higiene contribuya significativamente a la creciente incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal alrededor del mundo, a pesar de que la evidencia disponible es confusa para los factores específicos que sustentan la hipótesis de higiene en la EII.

Recientemente, Natasha A. Koloski *et al.*¹⁸ realizaron una revisión sistemática de la literatura para determinar qué factores relacionados con la higiene están asociados con el desarrollo de EII. Las publicaciones identificadas de una base de datos amplia que incluyó MEDLINE y Current Contents entre los años de 1966 y 2007 con las palabras clave relevantes a la hipótesis de la higiene y EII, se incluyeron y se revisaron por ejemplo la exposición a *H. pylori*, helmintos, hipótesis de cadena fría de distribución de alimentos, vacunación e infección con sarampión, uso de antibióticos, alimentación con leche materna, tamaño de la familia, familiares cercanos afectados, crecimiento en urbanización, atención en guarderías y la higiene doméstica. La literatura sugiere que la hipótesis de higiene y su asociación con una exposición microbiana disminuida en la niñez, juegan un papel importante en el desarrollo de la EII, aunque la solidez de la información que existe para cada factor varía considerablemente. Los factores más prometedores que pueden ser potencialmente asociados al desarrollo de EII son la exposición a *H. pylori*,

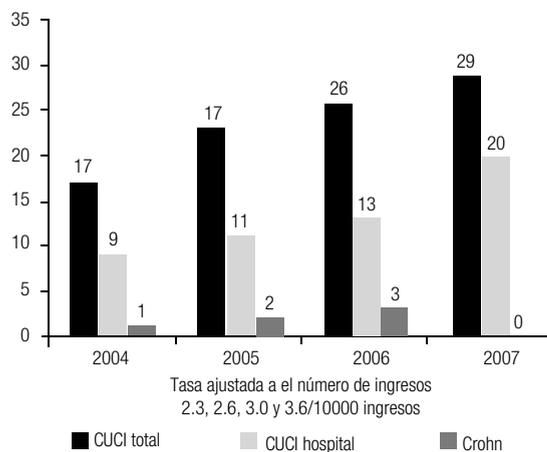
Figura 1.
Tendencias del tiempo sobre la tasa de muerte por colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.



helmintos, alimentación con leche materna y familiares cercanos afectados. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios en esta área están plagados de defectos metodológicos serios, particularmente en la confianza de la memoria retrospectiva de la información, en los individuos entrevistados, haciendo difícil el asegurar verdaderamente la importancia de la hipótesis de higiene de EII. La hipótesis de higiene de la EII es un área importante de investigación que podría proporcionar pistas en cuanto a la etiología de esta enfermedad y podría explicar el incremento de ésta a nivel mundial, además de explicar en parte el “gradiente nort-sur”.

Existen muy escasos datos de estas enfermedades en nuestro país. Choquet *et al.* publicaron la experiencia del manejo de pacientes con EII en un periodo de 10 años (1990 al 2000) diagnosticando 184 casos de colitis ulcerativa registrados en el departamento de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, estimando aproximadamente 18 casos por año.¹⁹ Nuestra experiencia en el Hospital Universitario de la UANL de los últimos 4

Figura 2.
Frecuencia de EII en el Hospital Universitario
"Dr. José E. González".



años, evidencia un incremento en el número de pacientes hospitalizados por EII en el área de medicina interna, con un total de 59 pacientes, 53 con diagnóstico de colitis ulcerativa y 6 pacientes con enfermedad de Crohn. Se observó una tendencia a incrementarse el número de pacientes con colitis ulcerativa, 50% más en comparación con el 2004, observando una tasa ajustada al número de ingresos de 2.3/1000 pacientes hospitalizados con EII en el 2004 a 3.6/1000 pacientes en el 2007 (**figura 2**). Asimismo, se analizó la base de datos de registros del departamento de patología por considerar que en nuestra institución no necesariamente se hospitalizan a todos los casos de EII, ya que algunos de ellos acuden de manera ambulatoria a la consulta externa, de esta manera se observó un total de 95 casos de colitis ulcerativa en el mismo periodo del 2004 al 2007, además se encontró el reporte de otros 20 casos de pacientes que fueron calificados como colitis indeterminada. No existen otros datos publicados acerca de incidencia y/o prevalencia en el país. Por este motivo proponemos crear un registro nacional de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con los siguientes supuestos:

¿Cuál es el propósito del registro?

Este registro tiene el propósito de conocer nuestra realidad en cuanto a las EII, estimar el número de

casos afectados, las manifestaciones más frecuentes y la evolución.

Se podrá establecer la magnitud del problema, elaborar hipótesis y planificar estrategias a nivel nacional que resulten en beneficio del paciente.

¿Qué información contendrá el registro?

El registro nacional de enfermedad inflamatoria intestinal será una base de datos de personas, tanto adultos como niños, con diagnóstico de EII.

Constará de algunos datos personales del paciente (p.ej. edad, género, lugar de residencia); datos sobre la historia de la enfermedad inflamatoria (p.ej. tipo de enfermedad, edad al inicio, localización, curso evolutivo, cirugías, medicamentos, desarrollo de complicaciones).

Consentimiento

Es necesaria la obtención del consentimiento escrito del paciente, para que sus datos puedan ser ingresados en el registro. Éste podría obtenerse en la página web de la AMG (www.gastro.org.mx). En el caso de los pacientes menores de 18 años se solicitaría el consentimiento a los padres o tutores.

Aspectos éticos

En todos los casos sólo los responsables del registro conocerán los datos personales (nombre, dirección, etc.) de los pacientes a efecto de no duplicar la información y permitir su actualización.

En el caso de estos formularios enviados por correo electrónico, después de introducir los datos, son ordenados por un servidor y son enviados a una dirección electrónica sólo conocida por los encargados del registro. Los datos no son copiados en el servidor, ni enviados como copia a ningún otro medio. Inmediatamente después de enviar los datos desde una computadora, el formulario quedará en blanco, no pudiéndose recuperar esos datos por ninguna persona que haga uso de la misma posteriormente, en caso de que la computadora sea de uso público, lo que resguarda la privacidad.

Los datos aportados, serían centralizados en la oficina de la AMG. Se guardará la información sistematizada y codificada en el programa estadístico SPSS. Se asegurará la confidencialidad de los datos personales, ya que toda la información

brindada será tratada estadísticamente, es decir, en forma anónima.

Proceso de registro

La información podrá ser brindada, tanto por los pacientes como por los médicos tratantes de la siguiente manera:

- Formulario impreso
- Formulario online a través de la página Web de la AMG

Al menos una vez al año se actualizará la información mediante la comunicación con el médico tratante y/o con el paciente.

Conclusión

La EII representa un problema de salud pública importante, ya que tiende a afectar personas jóvenes y a tener un curso clínico prolongado y con recaídas, afectando así la educación, habilidades laborales, vida social, y calidad de vida de los que la padecen. Varios estudios han sido encaminados en cuanto a la epidemiología de la EII. La incidencia geográfica de la EII varía considerablemente, siendo las incidencias reportadas más altas en la Europa del norte y occidente así como en Norteamérica, mientras que las tasas más bajas fueron halladas en África, Suramérica y Asia, incluyendo China. Es más común en países desarrollados y más industrializados apuntando a la urbanización como un factor de riesgo. La tasa de incidencia de colitis ulcerativa en el mundo varía grandemente entre 0.5 y 24.5/100,000 habitantes, mientras que la de la enfermedad de Crohn varía

entre 0.1 y 11/100,000 habitantes, con tasas de prevalencia que llegan hasta 396/100,000 habitantes.

Bibliografía

1. Gordis L. Introduction. In: Gordis L, ed. *Epidemiology*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 1996:3-12.
2. Binder V. Clinical epidemiology—how important now? *Gut* 2005;54:574-575.
3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
4. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:S3-9.
5. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-1168.
6. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking. A review of the epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-859.
7. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;277-286.
8. Anderson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-814.
9. Shivananda S, Leonard-Jones J, Logan R *et al*. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
10. Pozler O, Maly J, Bonova O *et al*. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990-2001 and the assessment of the pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:186-189.
11. Cheorghie C, Pascu O, Gheorghie L *et al*. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153-1159.
12. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL *et al*. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:408-413.
13. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52:1587-1590. Abstract.
14. Ekblom A. The epidemiology of IBD. A lot of data but little knowledge. How shall we proceed? *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:S32-34.
15. Leong RWL, Lau JY, Sung JY. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:646-651.
16. Jiang L, Bing X, Li J *et al*. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan City, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212-217.
17. Sonnenberg A. Time trends of mortality from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Int J Epidemiol*. 2007;36(4):890-9.
18. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):165-73.
19. Choquet A *et al*. Predictores de colectomía en enfermos con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Análisis de una cohorte de 184 casos. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):11-15.

Papel de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Ángel Caunedo Álvarez¹, ²Dr. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez.

¹ Facultativo Especialista de Área en Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

² Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Correo electrónico: jmherrerias@supercable.es

Introducción

Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) tienen afectación exclusiva de intestino delgado, en especial en íleon. Varios estudios han demostrado que en este subgrupo de enfermos el tiempo entre la instauración de síntomas y el diagnóstico de la EC es mayor que en el resto, llegando a los 2-4 años.¹ Aquellos casos con afectación más distal podrán ser diagnosticados mediante colonoscopia con ileoscopia, sin embargo, cuando la afectación es más proximal o no es posible la intubación de la válvula ileocecal, la radiología era la única herramienta de imagen disponible, primero mediante el tránsito intestinal y posteriormente con la enteroclis. Ambas técnicas, en especial la enteroclis, permiten llegar al diagnóstico en muchos casos, aunque sus resultados dependen en parte de la calidad de la exploración.² Se trata pues de un grupo de pacientes que aunque poco numeroso, supone un serio desafío para el clínico.

Cápsula endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal

En el 2001, la FDA aprueba el uso de un nuevo dispositivo, la cápsula endoscópica (CE), que permite de forma no invasiva la visualización de la mucosa del intestino delgado. La primera indicación y la más estudiada hasta la fecha ha sido la hemorragia digestiva de origen oculto (HDOO), si bien pronto se planteó su uso para el estudio de pacientes con sospecha o diagnóstico de EC. Scapa y cols.³ analizaron su experiencia inicial en 35 pacientes con sospecha de enfermedad de intestino delgado. En seis de 13 pacientes con sospecha clínica de EC con colonoscopia, endoscopia digestiva alta y tránsito intestinal normales, se detectaron lesiones compatibles con la enfermedad.

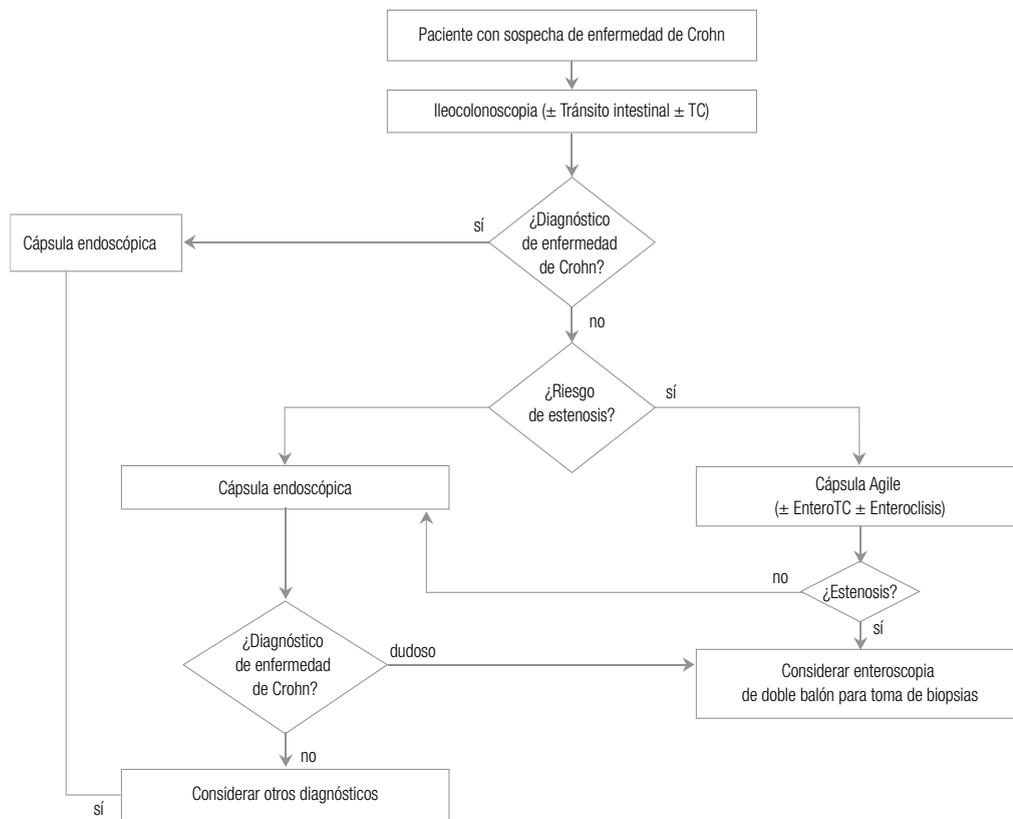


Figura 1.

Imágenes capsuloendoscópicas de pacientes con enfermedad de Crohn. (1 A: Aftas yeyunales; 1 B: Úlcera y pseudopólipos; 1 C: Úlceras; 1 D: Úlcera sobre anastomosis; 1 E y 1 F: Estenosis ulceradas).

En el 2003 nuestro grupo llevó a cabo un estudio⁴ en el cual se incluyeron 21 pacientes (14 hombres/7 mujeres, edad media de 43 ± 8 años) con sospecha clínica y analítica de EC, y en los que no se refería consumo de fármacos gastroenterolesivos. En todos los pacientes se realizó un estudio de imagen que incluyó al menos endoscopia alta y baja, así como un tránsito intestinal, en los que no se encontraron anomalías significativas. En 9 de los 21 pacientes (43%), se objetivaron lesiones compatibles con EC de intestino delgado. Las lesiones más frecuentemente observadas fueron aftas, úlceras lineales y serpiginosas, fisuraciones y áreas denudadas (**figura 1**). La localización más frecuente fue el íleon medio o distal. Cuatro pacientes tuvieron lesiones en yeyuno y en uno se objetivaron aftas duodenales, probablemente surgidas después de realizar una endoscopia digestiva alta llevada a cabo varios meses antes e informada

Figura 2.
Algoritmo para el manejo de pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn.



como normal. No se observaron complicaciones en ninguno de los pacientes sometidos a la técnica. A los 9 pacientes se les administró la terapia específica convencional (con corticoides y/o 5-ASA), experimentando todos ellos mejoría clínica y analítica tras 3 meses de seguimiento.

Posteriormente, se han publicado numerosos estudios que confirman la capacidad de la CE para la detección de lesiones intraluminales compatibles con EC. Dos series publicadas en 2004 y 2005 demuestran que aquellos pacientes tratados en función a los hallazgos de la CE experimentan una mejoría clínica en 70% de los casos.^{5,6} Por otra parte, la confirmación histológica posterior mediante toma de biopsia de las lesiones vistas por CE permite obtener unos valores de sensibilidad y especificidad del 93 y 84%, respectivamente, en una serie de 27 pacientes con sospecha de EC.⁷

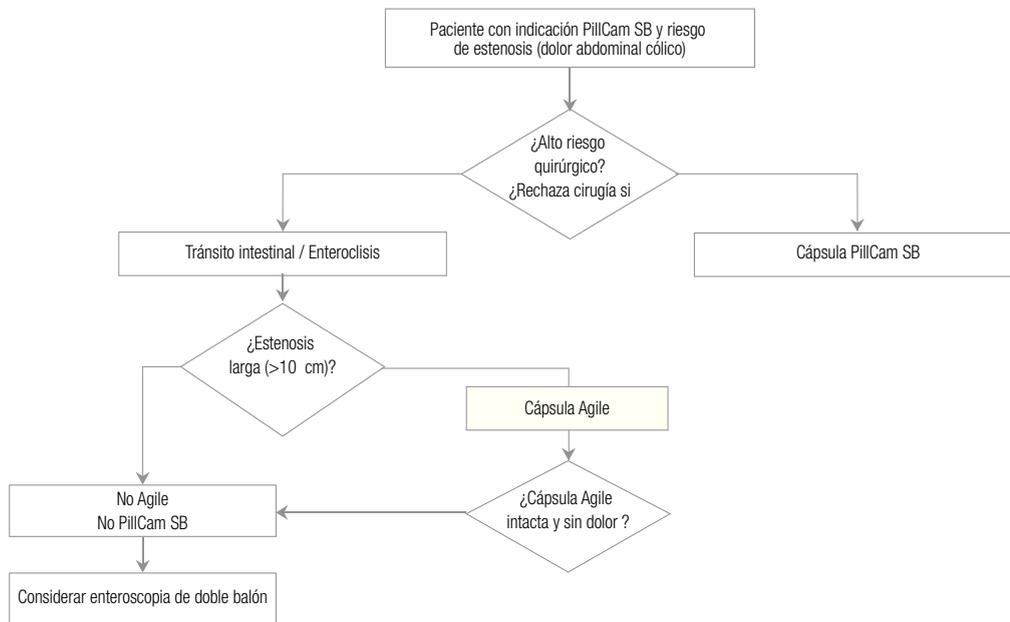
Algunos de estos datos están contemplados en un metaanálisis, ya clásico, publicado por Trier y cols., en el que se demuestra la superioridad

diagnóstica de la CE frente al resto de otras técnicas de imagen, tanto en pacientes con EC sospechada como en los enfermos con EC ya diagnosticada.^{8,9} Con base en estas evidencias, el estudio mediante CE forma ya parte de los algoritmos diagnósticos en pacientes con sospecha clínica y analítica de EC (figura 2). Aunque no existe aún una posición unánime, la mayoría de los autores recomiendan realizar la CE tras la realización de ileocolonoscopia no concluyente, aunque otros expertos recomiendan realizar también previamente un TAC abdominal.¹⁰⁻¹²

El grupo de pacientes con colitis indeterminada ha sido igualmente propuesto como candidatos a estudio mediante CE, ya que la presencia en ellos de lesiones yeyunoileales haría decantar el diagnóstico hacia la EC en lugar de hacia una colitis ulcerosa. En este sentido, Maunoury y cols.,¹³ diseñaron un estudio con 30 pacientes en los que se objetivaban al menos 3 úlceras intestinales en 16.67% de los pacientes. Resultados similares han obtenido Mehdizadeh y cols.,¹⁴ en un análisis

Figura 3.

Algoritmo propuesto para el manejo de pacientes con indicación para estudio con PillCam SB.



restrospectivo de 120 pacientes con diagnóstico de colitis indeterminada, o bien con colitis ulcerosa, pero con síntomas atípicos. En 15.8% de estos pacientes la CE detectó lesiones compatibles con EC, siendo este hallazgo más frecuente en los enfermos con colectomía previa.

Limitaciones de la cápsula endoscópica en la enfermedad de Crohn

A pesar del importante papel que la CE puede jugar en el diagnóstico de ciertos pacientes con EC, existen también algunas importantes limitaciones de la técnica que conviene resaltar.

Por una parte, es preciso recordar que las lesiones aftosas y ulcerativas que pueden apoyarnos en la sospecha de EC son inespecíficas, pudiéndose encontrar en más del 25% de pacientes consumidores de AINE^{15,16} y hasta en 14% de voluntarios sanos.¹⁷ Por ello, algunos expertos establecen como hallazgo altamente sugestivo de EC la detección mediante cápsula de al menos 10 erosiones o aftas, mientras que otros lo consideran cuando existen 3 o más úlceras. Recientemente han sido diseñados algunos índices de actividad de enteropatías inflamatorias basados en hallazgos capsuloendoscópicos.¹⁸ Sin embargo, el que probablemente se adopte de forma más generalizada

sea el índice de Lewis,¹⁹ ya que se incorpora en el programa de lectura de la cápsula (RAPID 5), donde puede calcularse de forma relativamente sencilla. La escala se basa en diversos parámetros como la apariencia de las vellosidades o la presencia de úlceras y estenosis. El índice se ha diseñado para la valoración de enteropatía inflamatoria, ya sea EC, enteropatía por AINE, enteritis actínica o vasculitis; y permite clasificar el grado de afectación en tres categorías: afectación severa (>790), moderada (135-790) y normal (<135).

Otra de las limitaciones de la CE en el diagnóstico de la EC es la posibilidad de retención del dispositivo si existe una estenosis intestinal no conocida.¹⁹⁻²¹ Para evitar este problema ha sido desarrollada una cápsula degradable, no endoscópica, denominada "Agile" que permite detectar la presencia de estenosis clínicamente relevantes.²²⁻²⁶ El dispositivo ha sido diseñado para su desintegración cuando permanece más de 30 horas en el intestino. Cuando la cápsula es excretada intacta asegura la ausencia de estenosis importante, y por tanto, garantiza un estudio con cápsula endoscópica sin complicaciones. La cápsula Agile ha sido propuesta como estudio previo al de la cápsula PillCam en pacientes con sospecha de EC y riesgo de estenosis intestinal^{22,27-29} (figura 3).

Conclusión

En conclusión, puede decirse que la CE es una técnica de gran utilidad para el diagnóstico de la EC con afectación de intestino delgado. El desarrollo de la cápsula Agile permite detectar aquellos pacientes con estenosis intestinal en los que se contraindica la CE, mientras que el diseño de índices validados permitirá unificar criterios para establecer el diagnóstico capsuloendoscópico de EC.

Bibliografía

- Lashner BA. Clinical features, laboratory findings and course of Crohn's disease. In Kirsner JB (Ed): Inflammatory bowel disease. WB Saunders Company, Philadelphia 2000;305-314.
- Chernish SM, Maglente DDT, and O'Connor K. Evaluation of the small intestine by enteroclysis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1992;87:696-701.
- Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S *et al.* Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2776-2779.
- Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez Tellez. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease in negative endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:564-8.
- Mow WS, Lo SK, Targan SR *et al.* Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31-40.
- Voderholzer WA, Beinhoezl J, Rogalla P *et al.* Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005;54:369-373.
- Girelli CM, Porta P, Malacrida *et al.* Clinical outcome of patients examined by capsule endoscopy for suspected small bowel Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007;2:148-54.
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI *et al.* A metaanalysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-964.
- Erber WF, Erber JA. Meta-analysis of the yield of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2669-75.
- Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:331-337.
- Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A *et al.* Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007;13: 3279-87.
- Solem CA, Loftus EV Jr., Fletcher JG *et al.* Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008;68:255-66.
- Maunoury V, Savoye G, Bourrille A *et al.* Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:152-155.
- Mehdizadeh S, Chen G, Enayati PJ *et al.* Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU). *Endoscopy* 2008;40:30-5.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B *et al.* Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-22.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B *et al.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.
- Gal E, Geller A, Fraser G *et al.* Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci* 2008;53:1933-7.
- Gralnek IM, De Franchis R, Seidman E *et al.* Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:146-54.
- Cave D, Legnani P, de Franchis R *et al.* ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005;37:1065-7.
- Barkin J, Friedman S. Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention: the world's experience. *Am J Gastroenterol* 2002;97:A907.
- Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M *et al.* Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc* 2005;62:712-6.
- Caunedo-Alvarez A, Romero-Vazquez J, Herrerias-Gutierrez JM. Patency(c) and agile(c) capsules. *World J Gastroenterol* 2008;14(34):5269-73.
- Boivin ML, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial? *Endoscopy* 2005;37:808-815.
- Caunedo-Alvarez A, Romero-Vazquez J, Gomez-Rodriguez *et al.* Evaluation of a new double-headed biodegradable device (AGILE Patency Capsule) for detecting functional Patency of the small intestine: A prospective clinical trial. Proceedings of the 5th International Conference on Capsule. *Endoscopy* 2006.
- Herrerias JM, Leighton JA, Costamagna G *et al.* Agile Patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:902-909.
- Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005;37:801-807.
- Signorelli C, Rondonotti E, Villa F *et al.* Use of the Given Patency System for the screening of patients at high risk for capsule retention. *Dig Liver Dis* 2006;38:326-330.
- Spada C, Shah SK, Riccioni ME *et al.* Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving Patency capsule. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 576-582.
- R Sidhu, DS Sanders, AJ Morris *et al.* Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125-136.

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho.

Jefe de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

La colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son consideradas los 2 tipos principales de enfermedad inflamatoria intestinal, cuyo tratamiento se basa primordialmente en la inhibición de la producción del factor nuclear *kappa* B y recientemente al bloqueo de numerosas citocinas pro inflamatorias.

Las guías actuales recomendadas para el tratamiento de la EII incluyen el uso de 5-aminosalicilatos, corticoesteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, metotrexate) y el uso de agentes biológicos como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La selección de cada uno de estos tratamientos depende de la meta clínica: inducción o mantenimiento de la remisión, extensión, gravedad de la enfermedad, respuesta al tratamiento médico actual o previo y la presencia de complicaciones.

5-aminosalicilatos (5-ASA)

Los 5-ASA (sulfasalazida, mesalamina, olsalazina, balsalazida) son considerados el tratamiento de primera línea en casos con actividad leve o moderada.¹

En pacientes con CUCI activa, la tasa de inducción a la remisión se logra en 40-80% de los casos y la tasa de mantenimiento de la remisión a largo plazo se alcanza en 54-80%.² Las tasas de respuesta del 50 al 75% de los enfermos con actividad leve y moderada, se alcanzan en las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda utilizar de 3 a 4.5 g/día de sulfasalazida y de 2.4 a 4.8 g/día de mesalamina.

Se han realizado estudios comparativos entre la balsalazida 6.75 g/día y mesalamina 2.4 g/día en pacientes con CUCI activa llegando a

la conclusión que ambos inducen remisión a las 12 semanas, sin embargo, los enfermos con colitis izquierda respondieron mejor al tratamiento con balsalazida. Recientemente se ha descrito que la olsalazina, un derivado de la sulfasalazida a dosis de 1.5-2 g/día induce remisión en CUCI con actividad leve a moderada y ayuda prevenir recaídas de la enfermedad.^{2,3}

En caso de pacientes con proctitis y proctosigmoiditis, el tratamiento local con supositorios o enemas de mesalazina así como el uso de enemas con esteroides tópicos como la budesonina o hidrocortisona son útiles en caso de actividad moderada a grave de CUCI a nivel distal.

En el metaanálisis de tres estudios controlados con placebo, se encontró que la mesalamina a dosis de 4 g/día por 16 semanas disminuyó en forma significativa la actividad de EC comparado con el grupo placebo. Sin embargo, su utilidad clínica para mantenimiento de la remisión en la EC no muestra beneficio adicional.

Las reacciones adversas ocurren entre 10 al 45% de los casos, éstas incluyen cefalea, náusea, epigastralgia, diarrea, y menos común pancreatitis, agranulocitosis, alveolitis y síndrome de Stevens-Johnson.

Corticoesteroides

Incluyen prednisolona, prednisona, budesonida, hidrocortisona y metilprednisolona.

Su uso se indica en enfermos que presentan actividad moderada o grave a pesar de tratamiento con dosis altas de 5-ASA; en casos de actividad grave, se recomienda utilizar hidrocortisona intravenosa a dosis de 400 mg al día.

La prednisona se recomienda utilizar a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, reportándose tasas de remisión

entre el 60 y 83% de los casos en las primeras 2 semanas de iniciar los esteroides, posteriormente se reducen gradualmente en un periodo de 4 a 8 semanas. Dosis superiores a 60 mg/día de prednisona no mejora la tasa de inducción a la remisión y sí aumenta la frecuencia de reacciones adversas.

Por otro lado, se pueden administrar enemas de hidrocortisona (100 mg) una o dos veces al día en casos de colitis distal, sin embargo, se demostró que su uso es menos eficaz que los 5-ASA administrados por vía tópica. Los esteroides proporcionan tasas de respuesta del 45 al 90% en CUCI y del 60 al 78% en EC. Los corticoesteroides suprimen la actividad inflamatoria en el evento agudo, pero no son recomendables para mantener la remisión a largo plazo por sus efectos adversos.

El uso de un nuevo glucocorticoide, la budesonida, resulta más difícil en CUCI que en EC debido a las variaciones en el pH del colon, el tiempo de tránsito intestinal y el metabolismo bacteriano; en el tratamiento de colitis distal por CUCI no es efectiva, a diferencia del uso tópico de mesalamina.³

Las reacciones adversas producidas por su uso mayor a 12 semanas de duración incluyen la formación de cataratas, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía y susceptibilidad a infecciones.

Inmunomoduladores

Azatioprina y 6-mercaptopurina: Son efectivos agentes de mantenimiento para pacientes dependientes de esteroides o después de la inducción a la remisión con ciclosporina. Sus indicaciones incluyen pacientes que han ameritado en dos o más ocasiones el uso de esteroides en un año; en pacientes con recaídas al reducir las dosis de esteroides a < 15 mg/día; y recaída en las primeras 6 semanas de haberse suspendido los esteroides.

En estudios clínicos controlados se ha demostrado la eficacia de azatioprina a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día y 6-mercaptopurina de 1 a 1.5 mg/kg/día para mantener la remisión en enfermos dependientes de esteroides con CUCI y EC.⁴

Las reacciones adversas se presentan hasta en 20% de los casos. Los síntomas reportados son mialgias, cefalea, diarrea, leucopenia, hepatotoxicidad y pancreatitis.

Ciclosporina A: En un estudio clínico controlado se demostró su utilidad por vía intravenosa (4 mg/kg/día) u oral (12-16 mg/kg/día) para inducción a la remisión en enfermos de CUCI con actividad grave y en los casos refractarios al tratamiento con

esteroide intravenoso después de 7 a 10 días que llega a presentarse en el 40%. La tasa de inducción a la remisión es del 80%, sin embargo, hasta 30-50% de estos enfermos son sometidos a colectomía en los primeros 6 meses debido a reactivación de la enfermedad o intolerancia a la ciclosporina. En un estudio clínico controlado se demostró que la ciclosporina intravenosa a 2 mg/kg es igual de efectiva que a 4 mg/kg, con la ventaja de menos efectos colaterales y reducción de su costo.⁵

Las desventajas de su uso son la presencia de numerosas reacciones adversas como hipertensión, nefrotoxicidad, desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía, mielosupresión, infecciones oportunistas y convulsiones.

Se recomienda monitorear la tensión arterial, citología hemática, pruebas de funcionamiento renal y la concentración sérica a las 0, 1 y 2 semanas, y posteriormente mensualmente.

Metotrexate: Se estableció como tratamiento de inducción a la remisión o prevenir recaídas en pacientes con EC refractarios o intolerantes al uso de azatioprina o 6-mercaptopurina. Un estudio controlado demostró que la dosis de 25 mg/semana por vía intramuscular con duración de 16 semanas fue suficiente para la suspensión de esteroides e inducción a la remisión. Se ha reportado tasa de remisión del 39.4% y en la prevención de recaídas en 65% después de 40 semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas reportadas son náusea, vómito, diarrea, estomatitis, mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis y efectos teratogénicos.

En la **tabla 1** se resumen los principales medicamentos indicados para la inducción a la remisión y mantenimiento de la EII.

Agentes biológicos

Las metas de la terapia biológica incluyen: inducción y mantenimiento de la remisión clínica; inducción y mantenimiento en el cierre de fístulas; cicatrización de la mucosa y como ahorrador de esteroides.

Agentes antiTNF- α

Infliximab

Infliximab (remicade): Anticuerpo monoclonal quimérico con origen de 75% humano y 25% murino. La vida media es de 10 días y su vía de administración es intravenosa. El protocolo utilizado para la administración de este agente biológico es

Tabla 1.

Tratamiento para inducción y mantenimiento de la EII

Medicamento	Dosis	Indicación
5-ASA		
ulfasalazina	2-4.5 g/día	Inducción y mantenimiento
Mesalamina	2.4-4.8 g/día	Inducción y mantenimiento
Balsalazida	2.5-6.75 g/día	Inducción y mantenimiento
Olsalazina	1.5-3 g/día	Inducción y mantenimiento
Esteroides		
Prednisolona	40 mg/día	Inducción
Prednisona	0.5-1 mg/kg/día	Inducción
Hidrocortisona*	400 mg/día	Inducción
Metilprednisolona*	60 mg/día	Inducción
Budesonida	6-9 mg/día	Inducción
Inmunosupresores		
Azatioprina	1.5-2.5 mg/kg/día	Mantenimiento
6 mercaptopurina	0.75-1.5 mg/kg/día	Mantenimiento
Ciclosporina*	2 mg/kg/día	Inducción
Metotrexate*	15-25 mg/semana	Inducción y mantenimiento
Agentes biológicos		
Infliximab*	5-10 mg/kg	Inducción y mantenimiento
Adalimumab*	160/80/40 mg	Inducción y mantenimiento
Certolizumab pegol	400 mg	Inducción y mantenimiento

*Administración parenteral.

a las 0, 2 y 6 semanas y después cada 8 semanas a dosis de 5 o 10 mg/kg. Este agente biológico es efectivo en el tratamiento de pacientes con actividad moderada a grave de EC, así como la variedad fistulizante que no tienen adecuada respuesta al tratamiento convencional. Además de pacientes con CUCI con actividad moderada a grave refractarios a tratamiento convencional o esteroide dependiente.⁶⁻⁹

Adalimumab

Adalimumab (humira). Es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado IgG1 dirigido contra el TNF- α . Su vida media es de 12 a 14 días y su vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80 mg u 80/40 mg cada 2 semanas. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn en el 2007. En diversos estudios clínicos controlados (CLASSIC-I, CLASSIC-II, CHARM y GAIN) se concluyó que adalimumab administrado semanal o quincenalmente son de igual forma efectivos para inducir y mantener

la remisión hasta por 56 semanas en pacientes con EC con actividad de moderada a grave vírgenes, intolerante o sin respuesta al tratamiento con otros agentes antiTNF- α .¹⁰⁻¹³

Certolizumab

Consiste en un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado en 95% contra TNF- α unido a una molécula de polietilenglicol, con vida media de 14 días y su administración es subcutánea. La dosis utilizada fue de 400 mg por vía subcutánea a las semanas 0, 2, 4 y después cada 4 semanas. En los estudios PRECISE 1 y PRECISE 2 mostró que la inducción y mantenimiento en pacientes con EC fue del 62.8% en el grupo con certolizumab comparado con 36.2% del grupo placebo a la semana 26.¹⁴

Conclusiones

El tratamiento convencional para inducción a la remisión y mantenimiento de la EII se basa primordialmente en la administración de 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores. El uso de agentes biológicos está indicado en aquellos enfermos con dependencia a esteroides, falla o intolerancia al tratamiento convencional. Nuevos agentes biológicos se encuentran en investigación para su uso en el futuro.¹⁵⁻¹⁶

Bibliografía

- Godowsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 2001;347:417-429.
- Levine DS, Riff DS, Pruitt R *et al*. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g) and mesalamina (2.4 g) in the treatment of active, mild to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1398-1407.
- Hanauer SB. Medical Therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1582-92.
- Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS *et al*. The natural history of corticoid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman N *et al*. Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
- Hannauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al*. ACCENT I study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Present DH, Ruggerts P, Targan S *et al*. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 2005;353:2462-76.
- Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:19-37.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al*. Human anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P *et al*. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al*. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R *et al*. Adalimumab induction therapy for Crohn's Disease previously treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S *et al*. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 2007;357:228-38.
- Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2006;5:1-13.
- Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1893-6.